

10/556851

JC12 Rec'd PCT/PT 1 4 NOV 2005

CERTIFICATE OF MAILING BY "EXPRESS MAIL" (37 CFR 1.10)

Applicant(s): Matsushita, K. et al

Docket No.

KPO-TSC-P2/TK-91/US

Application No.
to be assignedFiling Date
May 13, 2004Examiner
to be assignedCustomer No.
44702Group Art Unit
to be assigned

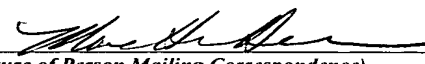
Invention: External Patch Containing Estrogen and/or Progestogen

I hereby certify that the following correspondence:

Certified Translation of Priority Application No. JP 2003-136218

(Identify type of correspondence)

is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on

November 14, 2005*(Date)*Manette Dennis*(Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence)*
*(Signature of Person Mailing Correspondence)*EV485973751US*("Express Mail" Mailing Label Number)***Note: Each paper must have its own certificate of mailing.**

DECLARATION

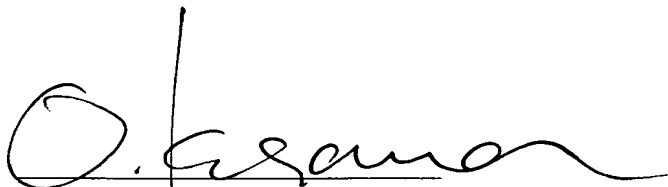
In the matter of an Application for Letters Patent by
TEIKOKU SEIYAKU CO.,LTD. and FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES,
LTD.,

I, Osamu KUSAMA, Patent Attorney, whose full post office
address is 7th Floor, Iwata Bldg., 5-12, Iidabashi 4-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 102-0072, Japan, do solemnly and sincerely
declare as follows:

1. I am well acquainted with Japanese and English language.
2. The following is the true translation into English language
of the PCT application No. JP2003-136218 by TEIKOKU SEIYAKU
CO.,LTD. and FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. with the
Receiving Office / The Japanese Patent Office on May 14, 2003
in respect of an Application for Letters Patent.

And I make this solemn declaration conscientiously
believing the same to be true.

Declared at Tokyo, Japan
This 15th day of November, 2005.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Osamu KUSAMA', with a long horizontal flourish extending to the right.

Osamu KUSAMA

KUSAMA PATENT OFFICE

JP2003-136218

(Translation)

JAPAN PATENT OFFICE

5 This is to certify that the annexed is a true copy of the following
application as filed with this office.

Date of Application: May 14, 2003

10 Application Number: Patent Application No. 2003-136218

[ST.10/C] : [JP2003-136218]

Applicant(s): TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.
FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

15

May 6, 2004

20

Yasuo IMAI
Commissioner, Japan Patent Office

25

【Name of Document】 Application for Patent

【Reference No.】 TK383

【Addresses】 To Commissioner of the Patent Office

【Inventor】

5 【Address】 660-12, Mure, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa

 【Name】 MATSUSHITA, Kunihiro

【Inventor】

 【Address】 154-3, Hayabuchi, Kokufu-cho, Tokushima-shi,
Tokushima

10 【Name】 HATTORI, Kenichi

【Inventor】

 【Address】 Room 506, 1608-1, Sanbonmatsu, Ohchi-cho, Ohkawa-
gun, Kagawa

 【Name】 YAMAJI, Masahiro

15 【Applicant for the Patent】

 【Identification No.】 000215958

 【Name】 TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.

【Applicant for the Patent】

 【Identification No.】 000238201

20 【Name】 FUSO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

【Representative】

 【Identification No.】 100083301

 【Patent Attorney】

 【Name】 Osamu Kusama

25 【Charge】

 【Account Number】 053958

 【Total Amount】 ¥21,000

【List of the Documents】

JP2003-136218

【Item】	Specification	1
【Item】	Figure	1
【Item】	Abstract	1
【Proof】	Requested	

5

【Name of the Document】 DESCRIPTION

【Name of the Invention】 EXTERNAL PATCH CONTAINING ESTROGEN AND/OR
PROGESTOGEN

【Claims】

5 【Claim 1】 An external patch comprising a backing and an
adhesive layer laminated onto the backing, the adhesive layer
containing as essential components a 5 to 50 wt% styrene-isoprene-
styrene block copolymer (SIS), a 20 to 70 wt% adhesive resin, a 10
to 60 wt% softener, and a 1 to 20 wt% polyvinylpyrrolidone, along
10 with estrogen and/or progestogen as active ingredients.

 【Claim 2】 The patch according to claim 1, wherein the
estrogen is 17- β -estradiol.

 【Claim 3】 The patch according to claim 1, wherein the
progestogen is norethisterone acetate.

15 【Claim 4】 The patch according to claim 1, wherein the
backing is a laminate comprising a 0.1 to 20 μ m thick polyethylene
terephthalate film and a 1 to 200 μ m thick flexible polymer film,
nonwoven fabric or woven fabric.

【Detailed Description of the Invention】

20 【0001】

【Technical Field】

The present invention relates to an external patch containing
estrogen and/or progestogen that are useful for prevention or
treatment of diseases such as menopausal syndrome (e.g., headaches,
25 hot flushes, sweating, etc.) which often occurs in climacteric or
postmenopausal women, osteoporosis, Alzheimer's disease,
arteriosclerosis, hyperlipemia, and other diseases.

 【0002】

More specifically, the present invention relates to a transdermal patch that uses an adhesive base comprising as effective components a styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS), an adhesive resin, a softener, and polyvinylpyrrolidone (PVP) and in which the adhesive layer contains as active ingredients hormones estrogen and/or progestogen.

【0003】**【Background Art】**

Postmenopausal women experience a rapid loss of ovary function. The associated loss of estrogen often brings about heat sensation, hot flushes, sweating, and other vasomotor symptoms, which are major complaints of menopausal syndrome. The reduced secretion of the hormone is also considered to cause cardiovascular disorders and osteoporosis. In order to prevent or treat these symptoms, oral preparations and injections of estrogen are given to women suffering from menopausal syndrome. The oral administration, however, results in much of the drug being metabolized in the digestive tract and liver and thus requires a high dose to achieve the desired effect. The administration by injection not only accompanies pain caused by the needle, but also causes the blood estrogen level to increase rapidly. Moreover, the efficacy of the drug diminishes in a short period of time. When administered via these administration routes, estrogen may cause thrombosis, endometriosis, uterine cancer, and other side effects. For these reasons, it is necessary to find a way to maintain the drug level in the body at the minimum required level for an extended period of time.

【0004】

One way to provide sustained drug release is via a transdermal

absorption preparation. Since administration via this route is different from administration via digestive tract or liver and transdermal absorption preparations are easy to handle, this route of administration has drawn much attention and several attempts have been made to date to provide ideal transdermal absorption preparations. One example is a reservoir-type preparation in which estradiol is dissolved in a gel made of hydroxypropyl cellulose and ethanol. This reservoir-type preparation controls the release of estradiol by the use of an ethylene-vinyl acetate film (Patent Related Art 1). However, since these preparations contain a volatile ingredient, there is a fear that drug releasability is changed. In addition, contained ethanol is irritant to the skin, frequently causing rubor where the preparation is applied to the skin.

【0005】

Another proposed example is a transdermal absorption preparation containing complex estrogen (Patent Related Art 2). This preparation also contains menthol as a transdermal absorption enhancer. The problem of this preparation is that volatile menthol evaporates during storage or use, so that the rate of drug release changes over time.

【0006】

Still another transdermal absorption preparation uses an acrylic adhesive in the adhesive layer (Patent Related Art 3, Patent Related Art 4). The preparation contains as active components norethisterone, estradiol, and esters thereof. The acrylic adhesive used in this preparation has a low ability to release the drug and is irritant to the skin. The acrylic adhesive is thus unsuitable for transdermal absorption preparations for the purpose of continuous

application over an extended period of time. Another estrogen-containing transdermal absorption patch using styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS) is proposed in which a fatty acid ester is used to serve as a component to dissolve estrogen (Patent
5 Related Art 5). The fatty acid ester used in this preparation not only decreases the cohesion of the adhesive, resulting in the adhesive remaining where it is applied, but is also irritant to the skin.

【0007】

10 The skin tissue of a living body serves as a defense function to prevent the entrance of foreign substances into the living body. Thus, delivering effective doses of a drug through the skin is generally considered difficult. To overcome this problem, absorption enhancers are added to transdermal preparations. The addition of
15 these enhancers in many cases increases the irritation to the skin, however.

【0008】

【Patent Related Art 1】 Japanese Patent Laid-Open Publication No. Sho 57-154122

20 **【Patent Related Art 2】** Japanese Patent Laid-Open Publication No. Sho 60-152413

【Patent Related Art 3】 Japanese Patent Laid-Open Publications No. Hei 4-342532

【Patent Related Art 4】 Japanese Patent Laid-Open Publications No.
25 Hei 8-27003

【Patent Related Art 5】 Japanese Patent Laid-Open Publications No. Hei 5-148145

【0009】

The external preparation used in hormone replacement therapies must be left on the skin for a prolonged period of time to maintain the effective blood level of a drug. In order to allow the external preparation to be applied for a long period of time, it is necessary
5 to improve the adhesive strength of a base material of the external preparation. In addition, it is particularly necessary to enhance the anchor effect of an adhesive on the irregularities of the skin surface in order to increase a holding power. To enhance the anchor effect of the adhesive on the irregularities of the skin surface,
10 the activity of the polymer to serve as the adhesive base material must be increased. This, however, decreases the cohesive strength of the adhesive, which leads to occurrences of cohesive fractures and results in the adhesive remaining on the skin upon peeling-off of the external preparation. Thus, long-term application of the
15 external preparation requires control over the anchor effect of the adhesive and its cohesive strength.

【0010】

Many articles now suggest that the flexibility of a backing used in the external patches is a key factor in achieving high
20 transdermal drug absorption. While such a flexible backing having physical properties adequate for such a purpose may be made of different materials such as low-density polymer films, nonwoven fabrics, and woven fabrics, each requires a substantial free volume to ensure the flexibility of the backing. However, a backing having
25 a large free volume tends to adsorb much drug and, as a result, the rate of the drug release decreases after a long-term storage period, resulting in insufficient performance of the external patch.

【0011】

【The problem to be solved in the Invention】

In view of the aforementioned problems, it is an object of the present invention to provide an external patch that can ensure high transdermal absorption of estrogen and/or progestogen and have
5 little irritancy to the skin.

【0012】

【Means to solve the problem】

The present inventors have conducted extensive researches to solve the above-described problems and have discovered that an
10 external patch with an adhesive layer having a particular composition offers a solution to all of the problems described above. Specifically, the adhesive layer contains as essential components a styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS), an adhesive resin, a softener, a polyvinylpyrrolidone (PVP), and estrogen and/or
15 progestogen.

【0013】

The present invention thus provides an external patch comprising a backing and an adhesive layer laminated onto the backing, the adhesive layer containing as essential components a 5
20 to 50 wt% styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS), a 20 to 70 wt% adhesive resin, a 10 to 60 wt% softener and a 1 to 20 wt% polyvinylpyrrolidone (PVP), along with estrogen and/or progestogen as active ingredients.

【0014】

25 As described above, one feature of the present invention is that the adhesive base material of the external patch contains, along with the SIS, the adhesive resin, and the PVP, the softener for dissolving estrogen and/or progestogen and improving the

following ability of the patch with the irregularities of the skin surface. The crystallization of the drug in the patch base material is thus reduced in the external patch of the present invention.

Furthermore, the external patch ensures stable drug release and causes little irritancy to the skin. These are also other characteristic features of the external patch of the present invention.

【0015】

【BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION】

10 In the external patch of the present invention, the SIS is used in the adhesive base material in an amount of preferably 5 to 50 wt%, and more preferably 10 to 30 wt%. If this amount is less than 5 wt%, then the cohesive strength of the base material is decreased and the base material may thus remain on the skin surface.

15 If this amount is greater than 50 wt%, then the cohesive strength of the base material becomes excessively high, so that the adhesion of the base material may be decreased or the mixing of the base material may become difficult.

【0016】

20 The adhesive resin used with the SIS serves to make the base adhesive by being mixed with the SIS. While the adhesive resin may be such a resin as rosin-based resin, oil-based resin, and terpene resin, the rosin-based resins are particularly preferred for use in the present invention. Examples of the rosin-based resin include

25 rosin esters, hydrogenated rosins, rosin glycerides, hydrogenated rosin glycerides, rosin acid, and rosin polymers. Of these, hydrogenated rosin glycerides are particularly preferred.

【0017】

The rosin-based resins can dissolve more progestogen than other types of adhesive resins and can thus effectively prevent crystallization of the drug in the preparation. The amount of the rosin-based resin is preferably 7 times or more, and more preferably 5 10 times or more of the amount of progestogen. To ensure favorable adhesion of the patch, the amount of the rosin-based resin in the preparation is preferably in the range of 20 to 70 wt%, and more preferably in the range of 40 to 50 wt%. If this amount is less than 20 wt%, then the patch loses adhesion. If present in amounts greater 10 than 70 wt%, the rosin-based resin may make the patch too sticky to peel it off from the skin without causing skin irritation.

【0018】

The softener is added to soften the adhesive and thereby improve the following ability of the adhesive with the skin. It is 15 also intended to adjust the adhesion of the adhesive, thereby reducing the skin irritation upon removal of the patch. Examples of the softener include paraffin-based oils, silicone oils, higher fatty acids, vegetable oils, and polybutenes. Of these, liquid paraffins are particularly preferred. The amount of the softener is 20 typically in the range of 10 to 60 wt%, and preferably in the range of 20 to 40 wt%. If this amount is less than 10 wt%, then the following property of the adhesive with the skin is reduced and the patch may come off the skin easily. If this amount is greater than 60 wt%, then the cohesive strength of the adhesive is decreased, so 25 that the glue may remain where the patch is applied.

【0019】

The PVP used in the adhesive layer serves as a component in which to dissolve estrogen. While the PVP for use in the present

invention may be of any molecular weight, it preferably has a molecular weight of 1,000,000 or less. The amount of PVP is preferably twice or more, and more preferably 5 times the amount of estrogen. The amount of PVP in the preparation is preferably in the
5 range of 1 to 20 wt%, and more preferably in the range of 2 to 10 wt%. The PVP, if present in amounts less than 1 wt%, cannot dissolve sufficient amounts of estrogen. As a result, estrogen may crystallize during storage if it is present in excessive amounts or estrogen may not be released in sufficient amounts to maintain the
10 effective blood hormone level if added in less amounts than are required to form crystals. If present in amounts greater than 20 wt%, the PVP causes a decrease in the cohesive strength of the base material and the glue may remain where the patch is applied.

【0020】

15 According to the present invention, estrogen is typically used in an amount of 0.5 to 5 wt%, and preferably in an amount of 1 to 3 wt%. Progestogen is typically used in an amount of 1 to 10 wt%, and preferably in an amount of 2 to 5 wt%.

【0021】

20 Aside from the above-described components, the patch provided in accordance with the present invention may contain other components commonly used in the production of patch preparations and properly selected to suit the desired purpose. Examples of such a component include antioxidants, such as dibutylhydroxytoluene (BHT),
25 and fillers, such as titanium oxide and silicon dioxide.

【0022】

While the adhesive layer in the patch of the present invention may have any thickness, it is preferably about 50 to about 100 μm

thick. Too thin a layer has a decreased adhesion, whereas too thick a layer carries an increased amount of drug that is left unused, leading to an increase in the production cost. In addition, too thick a layer can easily come off when rubbed against clothes.

5 【0023】

The flexibility and stretchability of the backing used in the external patch of the present invention have proven to affect how closely the patch will follow the skin and have turned out to be important factors in achieving high transdermal drug absorption.

10 While the highly flexible and highly stretchable backing may be made of different materials such as low-density polymer films, nonwoven fabrics, and woven fabrics, the amount of the drug adsorbed by the backing increases as the free volume of the backing is increased to ensure its flexibility and stretchability. Thus, a backing with a
15 large free volume causes a reduction over time in the rate of the drug release from the patch. As a result, the performance of the external patch may become insufficient.

 【0024】

To address this problem, the present inventors devised a
20 backing that is a laminate of a very thin, dense drug non-adsorptive layer and a flexible film that can closely follow the irregularities of the skin surface as well as the movement of the skin. This backing has turned out to not adsorb the drug and ensure high transdermal drug absorption. Preferably, the drug non-adsorptive
25 layer is made of a material that has a dense structure, can form thin film, and does not interact with the drug. Examples of such materials include metal films, metal-deposited films, and high density polymer films. Of these materials, high density polymer

films are preferred because of their versatility and cost efficiency. A particularly preferred material is polyethylene terephthalate film. The film is preferably 0.1 to 20 μm thick. The polyethylene terephthalate film thicker than 20 μm is too stiff to closely follow the irregularities of the skin surface or the movement of the skin, resulting in a decreased transdermal drug absorption.

【0025】

The flexible film laminated to the drug non-adsorptive layer may be any flexible film that can closely follow the irregularities of the skin surface as well as the movement of the skin. Examples include woven fabrics, nonwoven fabrics, and polymer films made of polymer materials such as polyethylene, polypropylene, polyurea, polyurethane, polyester, polyvinyl alcohol, and polyvinylchloride. These films are typically 1 to 200 μm thick, and preferably 20 to 100 μm thick. The film thinner than 1 μm is not rigid enough and is thus difficult to handle, whereas the film thicker than 200 μm cannot closely follow the irregularities of the skin surface or the movement of the skin, leading to a decrease in the transdermal drug absorption. Thick films tend to have the edges catch on clothes and come off the skin.

【0026】

In the patch provided according to the present invention, a release liner is laminated to the adhesive layer. Such release liners are made of materials such as polyethylene terephthalate, polypropylene, and paper. If necessary, the release liner may be silicone-treated so that it can be peeled with appropriate force.

【0027】

The external patch of the present invention can be

manufactured in the following manner. The SIS, the softener, the adhesive agent, the antioxidant, the filler, and other components are dissolved in an appropriate volume of toluene. The hormone and PVP, the major ingredients, are dissolved in an appropriate volume of N-methyl-2-pyrrolidone and the resulting solution is mixed with the adhesive solution. After degassing treatment, the mixture is applied to a silicone-treated polyethylene terephthalate film, and the coating is dried at 100°C for 10 min to form a 50 to 100 μ m thick adhesive layer. The adhesive layer is laminated with the backing, which is a laminate of a polyethylene terephthalate film and a low density-polyethylene film, with the polyethylene terephthalate side facing the adhesive layer. The resulting laminate is cut into a desired size and shape to make the transdermal absorption preparation of the present invention.

【0028】

The external patch so produced is advantageous in that the active ingredients estrogen and/or progestogen are well dissolved in the adhesive layer and are not adsorbed by the backing, and the patch can closely follow the irregularities of the skin surface or the movement of the skin. The patch ensures high transdermal absorption of the active ingredients and can remain effective in extended use. Thus, the patch of the present invention is useful in the prevention and treatment of climacteric or menopausal syndrome, including headache, hot flushes and sweating, osteoporosis, Alzheimer's disease, arterial sclerosis, hyperlipidemia, and other diseases.

【0029】

The present invention will now be described with reference to

examples, which is not intended to limit the scope of the invention in any way. Unless otherwise specified, the compositions of Examples and Comparative Examples are given in percentages by weight.

【0030】

5 Examples 1 through 4

According to the formulae shown in Table 1 below, external patches of the present invention of respective Examples were prepared.

【0031】

10 Table 1:

【Table 1】

Composition	Examples			
	1	2	3	4
SIS	30	10	15	10
Rosin-based resin	30	40	50	50
Polybutene	0	10	10	0
Liquid paraffin	32.5	31	15	26
BHT	1	1	1	1
PVP	3	3	3	6
Estradiol	0.5	1	1	2
Norethisterone acetate	3	4	5	5

【0032】

Comparative Examples 1 through 4

15 According to the formulae shown in Table 2 below, external patches of the present invention of respective Comparative Examples were prepared.

【0033】

Table 2:

【Table 2】

20

Composition	Comparative Examples			
	1	2	3	4
SIS	15	15	15	15
Rosin-based resin	50	15	40	15
Polybutene	0	15	0	15
Liquid paraffin	28	45	37	42
BHT	1	1	1	1
PVP	0	3	0	3
Estradiol	1	1	3	1
Norethisterone acetate	5	5	4	8

【0034】

Test Example 1

Each of the hormone preparations of Examples 1 through 4 and
5 Comparative Examples 1 through 4 were cut into a 10cm² square sheet.
Each sheet was packaged in an aluminum-laminated envelope. The
aluminum-laminated envelopes were stored under different temperature
conditions and were observed over time both visually and with a
microscope (magnification = x400) to see if crystals had formed in
10 the adhesive layer. The results are shown in Table 3 below.

【0035】

Table 3: Result of the observation on crystals

【Table 3】

Samples	4°C		25°C		40°C		60°C	
	1 month	2 months	1 month	2 months	1 month	2 months	1 month	2 months
Example 1	—	—	—	—	—	—	—	—
Example 2	—	—	—	—	—	—	—	—
Example 3	—	—	—	—	—	—	—	—
Example 4	—	—	—	—	—	—	—	—
Comparative Example 1	—	●	—	●	—	—	—	—
Comparative Example 2	—	—	—	—	—	●	●	●○
Comparative Example 3	●	●○	—	—	—	—	—	—
Comparative Example 4	—	—	—	●	●	●○	●○	●○

【0036】

A dash signifies that no crystallization was observed under microscopy or visual inspection.

5 A solid circle signifies that crystallization was observed by microscopy.

A blank circle signifies that crystallization was observed visually.

【0037】

10 As can be seen from the results above, no crystallization was observed in the adhesive layer in any of the patches of Examples 1 through 4 at any of the temperatures tested. In contrast, crystallization was observed in the adhesive layers of the patches of Comparative Examples 1 and 3 during storage at 4°C while no
 15 crystals were formed in these patches during storage at 40°C and 60°C. In the patch of Comparative Example 2, crystals were formed in the adhesive layer during storage at 40°C and 60°C, but not at 4°C and 25°C. In the patch of Comparative Example 4, crystals were

formed in the adhesive layer during storage at 25°C, 40°C and 60°C, but not at 4°C.

【0038】

Test Example 2

5 The ability of the patch of the present invention to release estradiol was examined in an *in vitro* rat skin permeability test using the sample patches of Example 3 and Comparative Example 1. Two patches of each example were used after stored at 4°C and 25°C for 2 months. Specifically, shaved abdominal skin of rats was mounted on a
10 Franz cell with the receiving chamber filled with phosphate buffered saline and a hot water having a temperature of 37°C was circulated through the water jacket. A circular piece (1.77 cm²) stamped out of each of the patches of Example 3 and Comparative Example 1 was applied to the rat skin. The receptor solution was sampled at
15 intervals and the amount of estradiol permeated into each sample solution was determined by liquid chromatography.

The results are shown in Fig. 1.

【0039】

As shown, no significant difference in the drug permeability was
20 observed between the patches of Example 3 stored at 4°C and 25°C for 2 months. The patch of Comparative Example 1 stored at 4°C for 2 months became less permeable as compared to the patch of Comparative Example 1 stored at 25°C (for 2 months).

【0040】

25 Test Example 3

The ability of the patch of the present invention to release norethisterone was examined in an *in vitro* rat skin permeability test using the sample patches of Example 3 and Comparative Example 2.

Two patches of each example were used after stored at 25°C and 60°C for 2 months. The test was conducted in the same manner as in Test Example 2 to determine estradiol release ability. The results are shown in Fig. 2.

5 【0041】

As shown, no significant difference in the drug permeability was observed between the patches of Example 3 stored at 25°C and 60°C for 2 months. The patch of Comparative Example 2 stored at 60°C for 2 months became less permeable as compared to the patch of
10 Comparative Example 2 stored at 25°C for 2 months.

 【0042】

Test Example 4

A primary irritation test was conducted using rabbit skin. In the test, a comparison was made between the patch of Example 3, a
15 commercial product A (control, a hormone-containing tape preparation using an acrylic adhesive) and a commercial product B (control, a reservoir-type patch in which the hormone is dissolved in ethanol). Each patch was applied to the shaved back skin of rabbits for 24 hours, and the skin was observed 1 hour and 24 hours after the
20 removal of the patch. Each patch was applied to a group of five rabbits.

The results are shown in Table 4 below.

 【0043】

Table 4: A result of primary irritation test using rabbit skin

25 【Table 4】

Sample	1 hour after removal	24 hours after removal
Example 3	Minor erythema	Almost no irritancy symptoms observed
Commercial Product A	Erythema and minor edema in some animals	Minor erythema remained
Commercial Product B	Erythema and edema in all animals	Erythema remained

【0044】

As can be seen from the results above, the patches of Example 3 were significantly less irritant than the commercial products A and B.

【0045】

【Industrial applicability】

As set forth, the patch provided in accordance with the present invention includes an adhesive layer that contains as essential components a styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS), an adhesive resin, a softener and a polyvinylpyrrolidone (PVP), along with an estrogen and/or a progestogen as active ingredients. The patch can retain much drug in its solvent and ensure stability of the drug. In the patch of the present invention, crystallization of the drug hardly occurs in the base material of the patch. As a result, the patch can ensure stable drug release and transdermal drug absorption. The patch of the present invention is also less irritant to the skin.

【0046】

In addition, the patch of the present invention employs a laminate of a drug non-adsorptive layer and a flexible film to serve as the backing. This construction allows the patch to closely follow the rough skin surface as well as the movement of the skin. Thus,

the patch can ensure stable drug absorption through the skin during extended use.

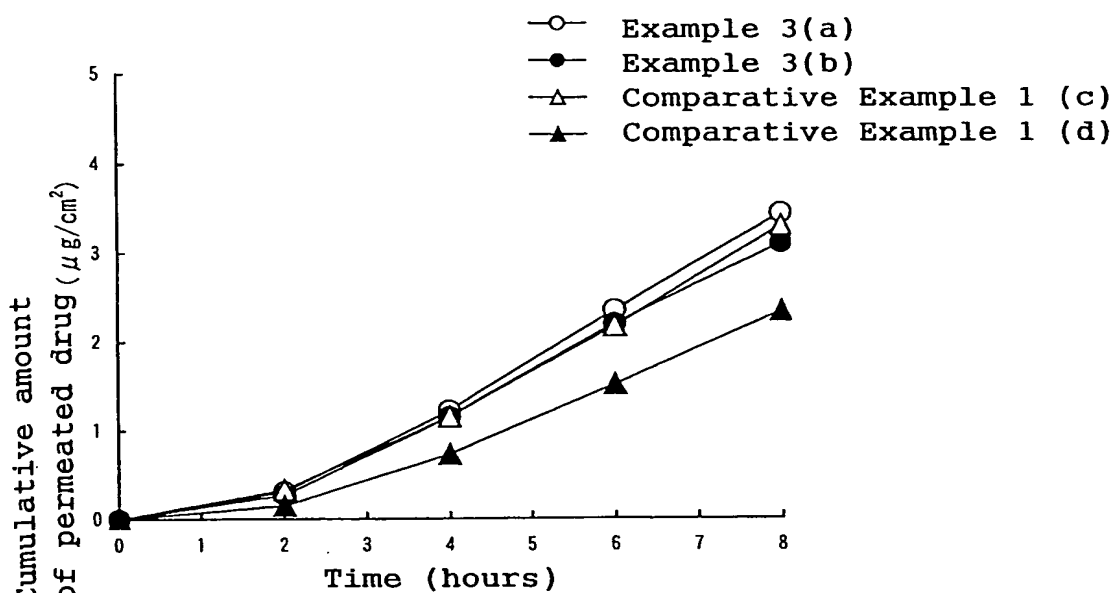
【Brief Description of Drawings】

5 **【Figure 1】** Fig. 1 is a graph showing the results of an *in vitro* rat permeability test conducted in Test Example 2.

【Figure 2】 Fig. 2 is a graph showing the results of an *in vitro* rat permeability test conducted in Test Example 3.

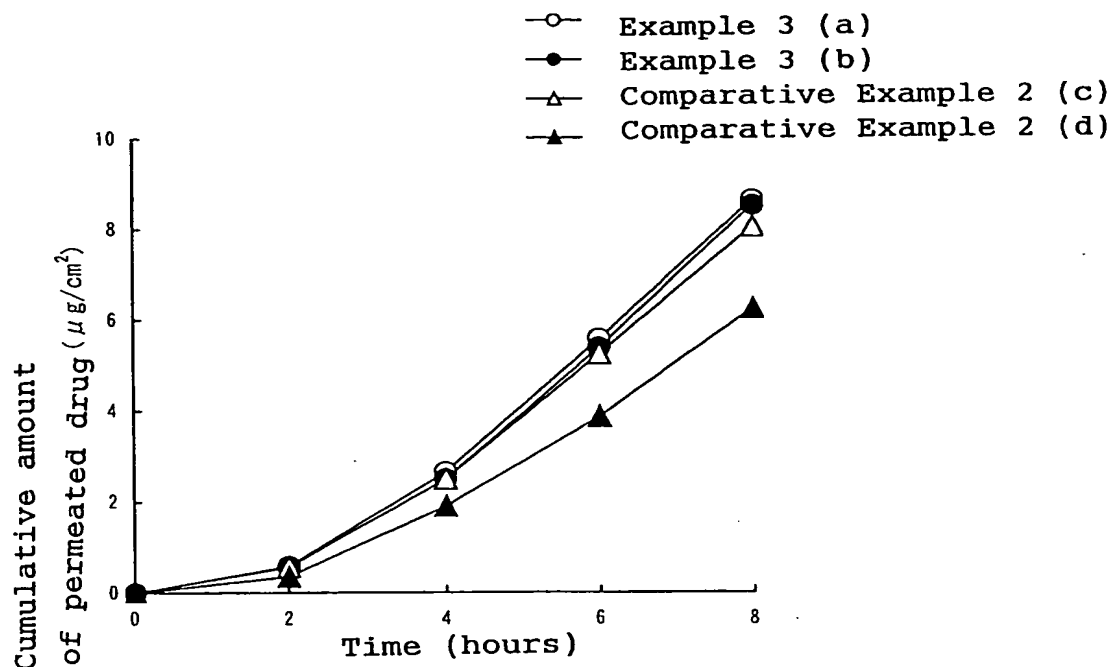
【Name of the Document】 Figure

【Fig.1】



- (a) Example 3 (stored at 25°C for 2 months)
(b) Example 3 (stored at 4°C for 2 months)
(c) Comparative Example 1 (stored at 25°C for 2 months)
(d) Comparative Example 1 (stored at 4°C for 2 months)

【Fig.2】



- (a) Example 3 (stored at 25° C for 2 months)
(b) Example 3 (stored at 60° C for 2 months)
(c) Comparative Example 2 (stored at 25° C for 2 months)
(d) Comparative Example 2 (stored at 60° C for 2 months)

【Name of the Document】 ABSTRACT

【Abstract】

【Purpose】 An external patch capable of stable prolonged release and transdermal absorption of active ingredient hormones (estrogens and/or progestogens) contained in a pressure sensitive adhesive layer, which external patch ensures low irritation on the skin.

【Means to solve the problem】 In particular, an external patch comprising a support and, superimposed thereon, a pressure sensitive adhesive layer, characterized in that the pressure sensitive adhesive layer comprises, as indispensable components, 5 to 50 wt.% of styrene / isoprene / styrene block copolymer, 20 to 70 wt.% of tackifier resin, 10 to 60 wt.% of softener and 1 to 20 wt.% of polyvinylpyrrolidone and contains, as an active ingredient, estrogen and/or progestogen.

【Selected Figure】 Fig.1

Approval and Addition Information

Patent Application # Patent Application # 2003-136218

Reference Number 50300802466

5 Name of Document Application for Patent

Responsible Officer No.6 Upper Class 0095

Date Heisei 15 May 15

<Approval Information and Addition Information >

10 **【Date of Submission】** Heisei 15 May 14

Information on the applicant's personal history

Identification Number [000215958]

5 1. Date of Change April 2, 2003
[Reason for Change] Change of address
Address 567, Sanbonmatsu, Ohuchi-cho,
Ohkawa-gun, Kagawa
Name TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.

10

Information on the applicant's personal history

Identification Number [000238201]

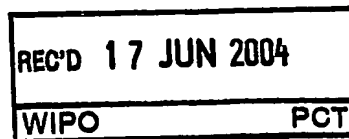
5 1. Date of Change August 8, 1990
[Reason for Change] New Registration
Address 7-10, Doshomachi 1-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka
Name Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.

10

PCT/JP2004/006451

20. 5. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 5 月 1 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 3 6 2 1 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 3 6 2 1 8]

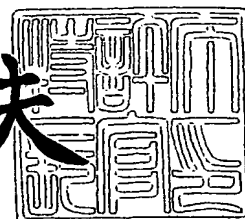
出 願 人
Applicant(s): 帝國製薬株式会社
扶桑薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 3 8 0 8 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 TK383

【あて先】 特許庁長官殿

【發明者】

【住所又は居所】 香川県木田郡牟礼町牟礼660-12

【氏名】 松下 邦彦

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市国府町早淵 1 5 4 番地の 3

【氏名】 服部 健一

【発明者】

【住所又は居所】 香川県東かがわ市三本松 1 6 0 8 - 1 コーポ前山 5 0
6

【氏名】 山地 正博

【特許出願人】

【識別番号】 000215958

【氏名又は名称】 帝國製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000238201

【氏名又は名称】 扶桑薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100083301

【弁理士】

【氏名又は名称】 草間 攻

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053958

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 エストロゲン及び／又はプロゲステゲン含有外用貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 5～50 重量%、粘着付与樹脂 20～70 重量%、軟化剤 10～60 重量%、ポリビニルピロリドン 1～20 重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤。

【請求項 2】 エストロゲンが 17- β -エストラジオールである請求項 1 記載の貼付剤。

【請求項 3】 プロゲステゲンがノルエチステロンアセテートである請求項 1 記載の貼付剤。

【請求項 4】 支持体が厚さ 0.1～20 μ m のポリエチレンテレフタレートフィルムと、厚さ 1～200 μ m の柔軟な高分子フィルム、不織布または織布を積層したものである請求項 1 記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症などの疾患の予防、治療に有用なエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを含有する外用貼付剤に関する。

【0002】

詳細には、粘着基剤としてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体（SIS）、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン（PVP）を必須とし、粘着剤層にエストロゲン及び／又はプロゲステゲンのホルモンを有効成分として含有する経皮吸収型貼付剤に関する。

【0003】

【従来の技術】

閉経後の女性においては、その卵巣機能が急激に低下し、それに伴うエストロゲンの減少により、ほてり、のぼせ、発汗などの血管運動神経系症状を主訴とするいわゆる更年期障害が多く生じる。これらに加え、低ホルモン分泌は、心臓血管異常や骨粗鬆症の原因になるともいわれている。そのため、上記の症状の予防や治療には、主としてエストロゲンの経口製剤および注射剤が投与されているが、経口投与の場合、ほとんどの薬物が消化管や肝臓により代謝されてしまい、薬効発現のために高用量の投与が必要となる。また、注射による投与の場合、注射針による疼痛を伴う上、急激に血中濃度が上昇し、しかも短時間で消失することになる。それによって、これらの投与方法では血栓症、子宮内膜症、子宮ガン等の副作用をもたらす可能性が懸念され、体内の薬物濃度を必要最小限の濃度で長時間持続させる必要があった。

【0004】

そのため、消化管や肝臓等を経由しない経皮投与を対象とし、良好な薬物放出の持続性、取扱い性の理由で経皮吸収製剤が注目され、現在までにいくつかの試みがなされている。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースとエタノールからなるゲル中にエストラジオールを溶解し、エチレン-酢酸ビニル膜で放出を制御するリザーバー型の製剤が提案されている（特許文献1）。しかしながら、この製剤は、揮発性成分を含んでいるため薬物の放出性が変化する恐れがあり、また、含有するエタノールは皮膚刺激性が強く、貼付部位に高頻度で発赤を生じるという問題があった。

【0005】

また、複合エストロジエンを含有する経皮吸収剤としては、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する製剤も開示されている（特許文献2）。しかし、この製剤は、吸収促進剤として含有されるメントールが揮発性を有しているため、保存中、あるいは貼付中にメントールが揮散してしまい、薬物の放出能力が変化するという問題があった。

【0006】

さらに、ノルエチステロン、エストラジオールおよびこれらのエステルを有効成分として含有する経皮吸収製剤として、粘着剤層としてアクリル系粘着剤を使

用した経皮吸収剤も提案されている（特許文献3、特許文献4）。しかしながら、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、また、皮膚に対する刺激も強く、長期にしかも連続投与を目的とした経皮投与製剤には不向きである。また、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（SIS）を用いたエストロゲンの経皮吸収貼付剤が提案されている（特許文献5）が、エストロゲンの溶解剤として脂肪酸エステルを用いているため、粘着剤の凝集力が低下し、貼付部位に糊残りを生じ、また、脂肪酸エステル自身の皮膚刺激にも問題があった。

【0007】

すなわち、生体の皮膚組織そのものは、生体内への異物の進入を防ぐ防御機能を有しているため、有効な量の薬物を皮膚透過させることは一般的に困難なものであり、この問題を解決する目的で吸収促進剤の添加が行われているが、吸収促進剤の添加は、多くの場合、皮膚刺激が増加する傾向にあった。

【0008】

【特許文献1】

特開昭57-154122号公報

【特許文献2】

特開昭60-152413号公報

【特許文献3】

特開平4-342532号公報

【特許文献4】

特開平8-27003号公報

【特許文献5】

特開平5-148145号公報

【0009】

さらに、ホルモン補充療法における外用剤の投与では、有効血中濃度を維持するため長時間の貼付を必要とする。この長時間の貼付のためには、外用剤基剤についてその粘着力を向上させること、特に保持力を向上させるために粘着剤の皮膚表面の凹凸面への投錨効果を向上させる必要があった。しかしながら、皮膚表面の凹凸面への投錨効果を向上させるためには、粘着基剤である高分子の活動度

を上昇させなければならないが、一方で凝集力の低下が起こり、その結果凝集破壊を起こし、剥離時に皮膚への粘着剤の残着が起こる可能性がある。したがって、外用剤の長時間貼付のためには、粘着剤の投錨効果と、その凝集力の制御が必要となっている。

【0010】

また、外用貼付剤における支持体の柔軟性が、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが様々な文献等で明らかにされている。この目的に好適な物性を持つ支持体として、低密度高分子フィルム、不織布、織布が挙げられるが、いずれも柔軟性を保持させるための自由体積の大きさが必要とされる。しかしながら、支持体の自由体積が大きくなると、支持体層中への薬物の吸着が発生し、その結果、長期保存後に薬物放出性の低下が生じ、外用貼付剤としての十分な性能が得られない等の問題点がある。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

したがって本発明は、上記の問題点に鑑み、エストロゲン及び／又はプロゲステロゲンの経皮吸収性に優れ、且つ皮膚に対する刺激性が極めて低い、外用貼付剤を提供することを課題とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】

かかる課題を解決するべく、本発明者らは鋭意研究した結果、粘着剤層としてスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（S I S）、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン（P V P）を必須成分とし、そこにエストロゲン及び／又はプロゲステロゲンを配合することにより、上述したような課題を一挙に解決し得ることを見だし、本発明を完成させるに至った。

【0013】

すなわち本発明は、支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（S I S）5～50重量%、粘着付与樹脂20～70重量%、軟化剤10～60重量%、ポリビニルピロリドン（P V P）1～20重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン

及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤である。

【0014】

上記したように本発明は、特に粘着性基剤としてSIS、粘着付与樹脂およびPVPを使用し、さらにエストロゲン及び／又はプロゲステゲンの溶解性を確保し、皮膚表面の凹凸面への追従性を向上させるために軟化剤を配合する点に特徴を有するものであり、その結果、貼付剤基剤中への薬物の結晶化を抑え、安定した薬物放出性と、皮膚への低刺激性を兼ね備えた特性を有する点に、また別の特徴を有するものである。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明が提供する貼付剤において、粘着基剤に使用するSISの配合量は5～50重量%であり、更に好ましくは10～30重量%である。5重量%未満では基剤の凝集力が充分でなく、皮膚面に基剤が残るという問題が生ずる。また、50重量%を超える場合には、凝集力が高すぎて粘着力の低下、あるいは練合作業の不具合を招くこととなる。

【0016】

SISと共に使用される粘着付与樹脂は、SISと混合することにより、基剤自体に皮膚への粘着性を与えるものであり、そのような粘着付与樹脂としては、ロジン系樹脂、石油系樹脂、テルペン樹脂などが用いられるが、本発明においては、特にロジン系樹脂が使用される。このロジン系樹脂としては、ロジンエステル、水添ロジン、グリセリンロジンエステル、水添ロジングリセリンエステル、ロジン酸、重合ロジンなどが挙げられる。そのなかでも、特に水添ロジングリセリンエステルが好ましい。

【0017】

ロジン系樹脂は、他の粘着付与樹脂と比較して、プロゲステゲンの溶解性に優れたものであり、製剤中での薬物の結晶化を防止する効果に優れている。その配合量は、プロゲステゲンの配合量に対して7倍量より多く含むことが望ましく、より好ましくは10倍量より多く含むことが望ましい。また、貼付剤の粘着物性を良好にするため、製剤中の配合量は20～70重量%、更に好ましくは40～

50重量%が望ましい。20重量%未満では貼付剤としての粘着物性が悪くなり、70重量%を越えると粘着タックが強くなりすぎて、貼付剤を皮膚から剥がす時に物理的な皮膚刺激を生じる恐れがある。

【0018】

一方、軟化剤は、粘着剤を柔らかくすることにより、皮膚への追従性を向上させ、また、粘着力を調整し、物理的な皮膚刺激を軽減するものである。これらの軟化剤としては、パラフィン系油、シリコン油、高級脂肪酸、植物油、ポリブテン等が挙げられるが、そのなかでも特に流動パラフィンが好ましい。その配合量は10～60重量%、好ましくは20～40重量%である。10重量%より少ないと皮膚への追従性が悪く、貼付剤が剥れやすくなり、60重量%を越えると粘着剤の凝集力が落ちて、貼付部位に糊残りが生じる。

【0019】

また、粘着剤層に配合されるPVPは、エストロゲンに対する溶解剤として働くものである。本発明において使用されるPVPは、基本的には如何なる分子量のものでもよいが、分子量100万以下のものが望ましい。その配合量は、エストロゲンの配合量に対して2倍量より多く含むことが望ましく、より好ましくは5倍量含むことが好ましい。また、製剤中の配合量としては、好ましくは1～20重量%、更に好ましくは2～10重量%である。1重量%未満では溶解できる薬物量が少ないため、過剰量のエストロゲンを配合すると保存期間中に結晶が生じ、また、結晶を生じないような薬物含量の配合ではホルモンの有効血中濃度を満足する放出量を得ることができない。また、20重量%以上では基剤の凝集力の低下を招き、貼付部位に糊残りが生じる恐れがある。

【0020】

本発明におけるエストロゲンの配合量は0.5～5重量%、好ましくは1～3重量%である。また、プロゲステゲンの配合量は1～10重量%、好ましくは2～5重量%である。

【0021】

本発明が提供する貼付剤にあつては、上記の成分の他、通常貼付剤を製する時に用いられる成分が、適宜選択され、添加される。例えば、ジブチルヒドロキシ

トルエン（BHT）等の抗酸化剤、酸化チタン、二酸化ケイ素等の充填剤を用いることができる。

【0022】

本発明が提供する貼付剤における粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、50～100 μ m程度であることが望ましい。薄くなりすぎると粘着力が低下し、また、厚くなりすぎると膏体中の利用されない薬物が増加し、コストが高くなり、また、衣服との擦れなどにより剥離し易くなる。

【0023】

一方、外用貼付剤における支持体の柔軟性、伸縮性が、皮膚への追従性に影響を与え、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが明らかにされている。柔軟性、伸縮性の高い支持体としては、低密度高分子フィルム、不織布、織布などが挙げられるが、柔軟性や伸縮性を付与させるための自由体積の大きさに起因した薬物の吸着が生じる。したがって、自由体積を大きくすると、経時的に貼付剤からの薬物放出性の低下が起こり、貼付剤として十分な性能が得られない可能性がある。

【0024】

この問題を解決するため、発明者らは、極薄い密な構造を有する薬物非吸着層と、皮膚の凹凸面あるいは皮膚の動きに追従する柔軟なフィルムの両者を積層することにより、薬物の吸着を防止しつつ優れた薬物経皮吸収性を加味した支持体となることを見出した。薬物非吸着層としては、密な構造を有し薄膜形成が可能であり、そのうえ薬物との相互作用が無いものが好ましく、例えば、金属フィルム、金属蒸着フィルム、高密度高分子フィルム等をあげることができる。そのなかでも、汎用性、経済性などの点から高密度高分子フィルムが好ましく、特にポリエチレンテレフタレートフィルムが好ましい。当該フィルムの厚さは0.1～20 μ mが望ましい。20 μ mを超える厚さではポリエチレンテレフタレートフィルムの剛性により、貼付剤が皮膚の凹凸あるいは動きに追従できず、結果として薬物の経皮吸収性が低下する。

【0025】

また、上記の薬物非吸着層に積層される柔軟なフィルムとしては、皮膚の凹凸

面あるいは動きに追従する柔軟なフィルムであれば特に制限はなく、例えば、織布、不織布、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレア、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等の高分子フィルムをあげることができる。これらのフィルムの厚さとしては $1\sim 200\mu\text{m}$ 、好ましくは、 $20\sim 100\mu\text{m}$ である。厚さ $1\mu\text{m}$ 未満では、支持体としての腰がなく取扱いが困難になり、また、 $200\mu\text{m}$ を超える場合には、皮膚の凹凸面あるいは動きに追従できず、結果として薬物の経皮吸収性が低下し、また、衣服が貼付剤製剤の端に引っ掛かり易く、貼付剤が剥れ易くなるため好ましいものではない。

【0026】

本発明が提供する貼付剤にあっては、粘着剤層を被覆する剥離ライナーが積層される。そのような剥離ライナーとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、紙等が用いられる。剥離ライナーは、剥離力を至適にするため必要に応じてシリコン処理されていてもよい。

【0027】

本発明が提供する外用貼付剤は、例えば、以下のようにして製造することができる。すなわち、SIS、軟化剤、粘着付与剤、抗酸化剤および充填剤等を適量のトルエンに溶解する。主薬のホルモンおよびPVPは、適量のN-メチル-2-ピロリドンに溶解し、前記粘着剤溶解液と攪拌混合する。得られた溶液を脱泡後、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム上に塗布し、 100°C で10分間乾燥し、 $50\sim 100\mu\text{m}$ の粘着層を形成する。得られた粘着層にポリエチレンテレフタレートフィルム／低密度ポリエチレンフィルムからなる積層体である支持体のポリエチレンテレフタレート面をラミネートした後、適当な大きさと形状に切断して、本発明の経皮吸収製剤を得ることができる。

【0028】

以上のようにして提供される本発明の外用貼付剤は、粘着剤層に含有される有効成分であるエストロゲン及び／又はプロゲステロンの粘着剤層中への溶解性が良好なものであり、支持体中への有効成分の吸着がなく、さらに貼付剤自体の皮膚の凹凸面、あるいは皮膚の動きに追従することができるものである。したがって、粘着剤層に含有される有効成分の経皮吸収性が極めて良好で、長時間の貼付

を維持できる貼付剤として、更年期あるいは閉経後の女性に多くみられる頭痛、のぼせ、発汗等の更年期障害、骨粗鬆症、アルツハイマー病、動脈硬化症、高脂血症などの疾患の予防、治療に有用なものである。

【0029】

以下に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、実施例および比較例は、特にことわらない限り「重量%」で示す。

【0030】

実施例 1～4：

以下の表 1 に記載の処方により、上記した製造法に従い、本発明の各実施例の外用貼付剤を作製した。

【0031】

表 1：

【表 1】

組 成	実 施 例			
	1	2	3	4
SIS	30	10	15	10
ロジン樹脂	30	40	50	50
ポリブテン	0	10	10	0
流動パラフィン	32.5	31	15	26
BHT	1	1	1	1
PVP	3	3	3	6
エストラジオール	0.5	1	1	2
ノルエチステロンアセテート	3	4	5	5

【0032】

比較例 1～4：

以下の表 2 に記載の処方により、上記した製造法に従い、各比較例の外用貼付剤を作製した。

【0033】

表 2：

【表 2】

組 成	比 較 例			
	1	2	3	4
S I S	1 5	1 5	1 5	1 5
ロジン樹脂	5 0	1 5	4 0	1 5
ポリブテン	0	1 5	0	1 5
流動パラフィン	2 8	4 5	3 7	4 2
BHT	1	1	1	1
PVP	0	3	0	3
エストラジオール	1	1	3	1
ノルエチステロンアセテート	5	5	4	8

【0034】

試験例 1:

上記実施例 1～4、および比較例 1～4 で作製した各ホルモン製剤について、
 10 cm^2 の正方形に裁断し、アルミラミネート製の袋に各 1 枚ずつ包装した。
 包装したアルミラミネート製の袋を種々の温度条件下に保存し、経時的に粘着剤
 層における結晶の析出の有無を、目視および顕微鏡観察（倍率： $\times 400$ ）で検
 討した。その結果を表 3 に示した。

【0035】

表 3：結晶観察結果

【表 3】

サンプル	4℃		25℃		40℃		60℃	
	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	1ヶ月	2ヶ月
実施例 1	—	—	—	—	—	—	—	—
実施例 2	—	—	—	—	—	—	—	—
実施例 3	—	—	—	—	—	—	—	—
実施例 4	—	—	—	—	—	—	—	—
比較例 1	—	●	—	●	—	—	—	—
比較例 2	—	—	—	—	—	●	●	●○
比較例 3	●	●○	—	—	—	—	—	—
比較例 4	—	—	—	●	●	●○	●○	●○

【0036】

—：顕微鏡観察下／目視観察下で結晶の析出を認めない

●：顕微鏡観察下に結晶析出を確認

○：目視観察下に結晶析出を確認

【0 0 3 7】

表中に示した結果からも判明するように、実施例 1～4 の貼付剤は、いずれの温度条件下においても粘着剤層に結晶の析出は観察されなかった。これに対して比較例 1 および 3 の貼付剤では、4 0℃および 6 0℃の保存条件下においては粘着剤層に結晶の析出は観察されなかったが、4℃保存下では結晶析出が観察された。また、比較例 2 の貼付剤は、4℃および 2 5℃の保存条件下では粘着剤層に結晶の析出結晶は観察されなかったが、4 0℃および 6 0℃保存下で結晶の析出が観察された。さらに、比較例 4 の貼付剤にあつては、4℃保存下では粘着剤層に結晶の析出は観察されなかったが、2 5℃、4 0℃及び 6 0℃保存条件下では結晶の析出が観察された。

【0 0 3 8】

試験例 2：

エストラジオールの薬物放出性を検討するため、実施例 3 および比較例 1 の貼付剤について、4℃と 2 5℃の 2 ヶ月保存品を使用して、ラット皮膚を用いたインビトロ皮膚透過性試験を行った。除毛ラットの腹部摘出皮膚をフランチ型セルにセットし、その内側にはリン酸緩衝生理食塩水（P B S）を満たし、ウオータージャケットには、3 7℃の温水を還流させた。実施例 3 および比較例 1 の貼付剤を円状（1. 7 7 c m²）に打ち抜き、ラット摘出皮膚に貼付し、経時的にレセプター液をサンプリングし、液体クロマトグラフィーにより、エストラジオールの透過量を測定した。

その結果を図 1 に示した。

【0 0 3 9】

実施例 3 の貼付剤については、4℃と 2 5℃の 2 ヶ月保存品の間には薬物透過性に差がなかったのに対して、比較例 1 の貼付剤では、2 5℃2 ヶ月保存品に比較して 4℃2 ヶ月保存品の透過性が低下する傾向がみられた。

【0 0 4 0】

試験例 3:

ノルエチステロンの薬物放出性を検討するため、実施例 3 および比較例 2 の貼付剤について、25℃と60℃の2ヶ月保存品を使用して、ラット皮膚を用いたインビトロ皮膚透過性試験を行った。試験方法は、試験例 2 のエストラジオールの薬物放出性試験と同じ方法を用い、その結果を図 2 に示した。

【0041】

実施例 3 の貼付剤については、25℃と60℃の2ヶ月保存品の間には薬物透過性に差がなかったのに対して、比較例 2 の貼付剤では、25℃2ヶ月保存品に比較して60℃2ヶ月保存品の透過性が低下する傾向がみられた。

【0042】

試験例 4:

実施例 3 の貼付剤を使用し、対照として市販品 A (アクリル系粘着剤を用いたホルモン含有テープ剤) および市販品 B (ホルモンをエタノールに溶解したりザーバータイプ貼付剤) との比較で、ウサギ皮膚一次刺激性試験を行った。それぞれの貼付剤を除毛したウサギ背部に24時間貼付し、剥離後1時間目および24時間目の皮膚症状を観察した。なお、ウサギは1群5匹を使用した。

その結果を表 4 に示した。

【0043】

表 4: ウサギ皮膚一次刺激性試験結果

【表 4】

サンプル	剥離後 1 時間	剥離後 24 時間
実施例 3	皮膚が少し赤くなった	ほとんど刺激が見られなかった
市販品 A	皮膚が赤く、少し浮腫になったウサギも見られた	少し赤みが残っていた
市販品 B	紅斑又は浮腫が見られた	紅斑が残っていた

【0044】

表中の結果からも明らかなように、実施例 3 の貼付剤は、市販品 A および市販品 B と比較して、非常に低い刺激であった。

【0045】**【発明の効果】**

以上記載のように、本発明が提供する貼付剤は、粘着剤層としてスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（SIS）、粘着付与樹脂、軟化剤、ポリビニルピロリドン（PVP）を必須成分とし、そこにエストロゲン類の一種及び／又はプロゲステロン類の一種を有効成分として含有させることにより、薬物の溶解性、安定性に優れ、貼付剤の基剤中に薬物の結晶化を抑えることにより安定した薬物放出性と経皮吸収性を高め、皮膚に対する低刺激性を兼ね備えた貼付剤である。

【0046】

また、支持体として、薬物非吸着層と柔軟なフィルムの積層体を使用したことにより、皮膚の凹凸面あるいは皮膚の動きに対して追従性の良好な貼付剤が提供され、長期にわたる貼付により、薬物の安定した皮膚吸収性を確保し得る利点を有している。

【図面の簡単な説明】**【図1】**

試験例2のラットインビトロ透過性試験の結果を示すグラフである。

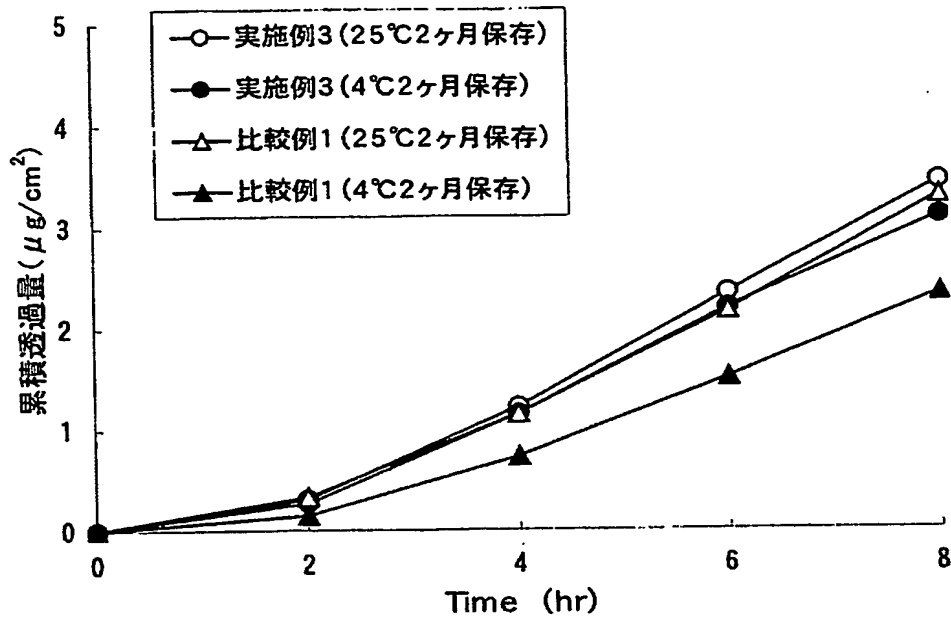
【図2】

試験例3のラットインビトロ透過性試験の結果を示すグラフである。

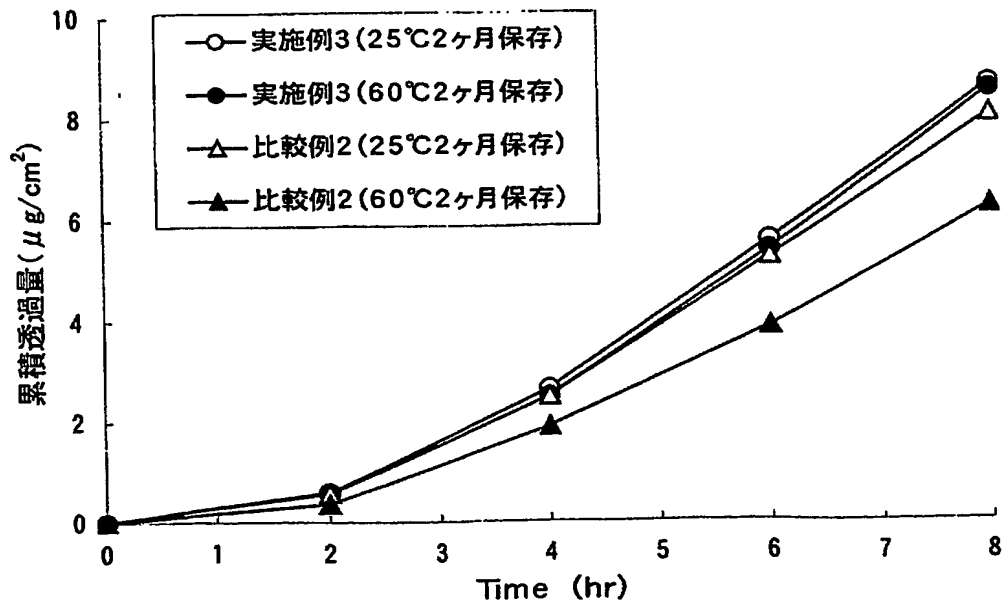
【書類名】

図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 粘着剤層に含有される有効成分であるホルモン（エストロゲン類及び／又はプロゲステゲン類）の安定した長期放出性、経皮吸収性を可能にし、かつ皮膚に対する低刺激性の外用貼付剤の提供。

【解決手段】 支持体に粘着剤層が積層された貼付剤であって、該粘着剤層がスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体 5 ～ 5 0 重量%、粘着付与樹脂 2 0 ～ 7 0 重量%、軟化剤 1 0 ～ 6 0 重量%、ポリビニルピロリドン 1 ～ 2 0 重量%を必須成分とし、有効成分としてエストロゲン及び／又はプロゲステゲンを配合してなることを特徴とする外用貼付剤である。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 3 6 2 1 8
受付番号	5 0 3 0 0 8 0 2 4 6 6
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 5 月 1 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 5月14日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-136218

出願人履歴情報

識別番号

[000215958]

1. 変更年月日

2003年 4月 2日

[変更理由]

住所変更

住 所

香川県東かがわ市三本松567番地

氏 名

帝國製薬株式会社

特願 2 0 0 3 - 1 3 6 2 1 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 2 3 8 2 0 1]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 8 日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区道修町 1 丁目 7 番 1 0 号
氏 名 扶桑薬品工業株式会社